

**Ist die quantitative Bestimmung der
Glutaminsäure - Brenztraubensäure -
Transaminase (GPT), der Glutaminsäure -
Oxalessigsäure - Transaminase (GOT) und
der Lactatdehydrogenase (LDH) im Liquor
cerebrospinalis von
differentialdiagnostischem Wert?**

Hermann Braun

1962



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Ist die quantitative Bestimmung der
Glutaminsäure - Brenztraubensäure -
Transaminase (GPT), der Glutaminsäure -
Oxallessigsäure - Transaminase (GOT) und
der Lactatdehydrogenase (LDH) im Liquor
cerebrospinalis von
differentialdiagnostischem Wert?**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

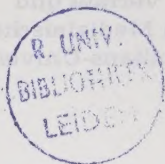
Hermann Braun
aus Pflaumheim (Unterfranken)

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. H. LEY
Correferent: Prof. Dr. Dr. G. BODECHTEL
Dekan: Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 6. November 1962



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	5
Eigene Versuche	8
Methodik	8
Tabellen	15
Diskussion	23
Zusammenfassung	33
Literaturverzeichnis	36

EINLEITUNG

Fermentative Reaktionen wurden schon frühzeitig beobachtet. So war das Gärungsgewerbe, d.h. die Kenntnis der Bereitung von Wein und Bier, in Ägypten schon im Altertum 3 000 v.Chr. bekannt. Eine der ältesten Beobachtungen einer anderen fermentativen Reaktion wurde von SPALANZANI 1883 gemacht. Er beobachtete, dass Fleisch durch den Magensaft von Vögeln verflüssigt wurde. PLANCHE teilte 1810 und 1820 mit, dass Extrakte aus Pflanzenwurzeln Guajatinktur bläuen. LIEBIG und WÖHLER berichteten 1837 über die Amygdalinspaltung durch das Emulsin. BERZELIUS führte 1836 die Gärung auf eine katalytische Wirkung zurück. 1857 zeigte PASTEUR, dass die Gärung mit der Lebenstätigkeit der Hefe eng verknüpft ist. 1897 erbrachte BUCHNER den Nachweis, dass auch zellfreier Hefepresssaft eine alkoholische Gärung bewirken kann und stützte damit die Theorie KÜHNES 1878, der von den Enzymen als ungeformten Fermenten sprach. BUCHNER und MEISENHEIM konnten bald darauf 1903 auch die Mikroorganismen, die die Milch- und Essigsäuregärung bewirken, abtöten, ohne die Fermentwirkung aufzuheben. Durch die grundlegenden Untersuchungen von OSTWALD wurde erwiesen, dass Fermente als Katalysatoren wirksam sind (1893). Er definierte Katalysatoren als Stoffe, die die Geschwindigkeit einer chemischen Reaktion verändern, ohne sich selbst zu verbrauchen. Aus den grundlegenden Anschauungen und Vorstellungen von TAMMANN und van't HOFF ergibt sich, dass die Katalysatoren im Stande sein müssen, die Stoffe, die sie zu spalten vermögen, aus den Spaltstücken auch wieder aufzubauen. Man spricht von Gleichgewichtsreaktionen.

Die ersten Nachweise für die synthetisierende Wirkung der Fermente auf dem Gebiet der Kohlenhydrate, der Fette und Eiweisskörper erschienen kurz hintereinander um die Jahrhundertwende. 1898 fand CROFT HILL, dass aus Glucose die Isomaltose auf enzymatischem Wege entstehen kann. KASTLE und LOEWENHART konnten 1900 die Beweise für die fermentative Bildung des Äthylbutyrats aus Buttersäure und Äthylalkohol durch Pankrealipase liefern (2).

Es erhebt sich nun die Frage nach der chemischen Natur der Fermente. Bereits vor etwa 100 Jahren glaubte LIEBIG, dass Fermente zu den eiweissähnlichen Körpern gehören könnten. Die allgemeine Ansicht über die chemische Natur der Fermente wurde entscheidend beeinflusst durch die Möglichkeit der Gewinnung kristalliner Enzyme. Es zeigte sich dabei, dass wir es bei den Fermenten mit Eiweisskörpern zu tun haben; so hat das Ferment Urease eine für Proteine charakteristische Zusammensetzung: C 51,6 %, H 7,1 %, N 16 %, S. 1,2 %.

Zahlreiche andere kristalline Fermentpräparate erwiesen sich als Proteide.

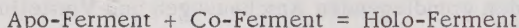
Sehr bedeutungsvolle Einblicke in die Chemie bestimmter Fermente brachte die Entwicklung der Chemie der Vitamine. 1934 stellte THEORELL das sogenannte

gelbe Atmungsferment rein dar, das sich als ein Isoalloxazinprotein, und zwar als Lactoflavinphosphatprotein erwies. Mit Hilfe der Dialyse liess sich die prosthetische Gruppe dieses Proteids abtrennen und so das eigentliche Protein des Ferments gewinnen.

WARBURG und seiner Schule gelang es, die Milchsäuredehydrogenase als Quecksilbersalz in kristalliner Form darzustellen (14). Vor allem die an der biologischen Oxydation und Reduktion beteiligten Fermente, nämlich die Dehydrogenasen, die Häminfermente, die Fermente der oxydativen Desaminierung und Dekarboxylierung besitzen eine durch eine besondere chemische Struktur ausgezeichnete prosthetische Gruppe. Auch bei den Transferasen finden wir derartige, genau definierte Co-Enzyme.

Frühzeitig kam schon die "Trägertheorie" der Fermente auf und zwar 1907 durch PERRIN (20) und 1911 durch MATHEWS und GLENN (16). Nach ihr besteht ein Ferment aus einer niedermolekularen aktiven Gruppe und ihrem hochmolekularen Träger. Diese Trägertheorie wurde von 1922 ab von der Schule WILLSTÄTTERS ausgebaut.

H. von EULER, ADLER und ALBERS haben ganz allgemein die Beziehung

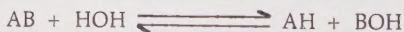


vorgeschlagen. Unter dem Apo-Ferment wird nun der eigentliche Träger verstanden, der als ein Protein anzusehen ist; das Co-Ferment ist als eine prosthetische Gruppe aufzufassen, so dass das Holo-Ferment das Proteid darstellt. Die Apo-Fermente sind für die Substratspezifität, die Co-Fermente für die Wirkungsspezifität verantwortlich (2).

Für die systematische Einteilung der vielen verschiedenen Fermente bieten sich zwei Wege; Entweder richtet man sich nach der chemischen Natur der Fermente selbst, oder man ordnet sie gemäss ihrer Wirkung ein. Da unsere Kenntnisse über die chemische Natur noch nicht ausreichen, um ihre Einteilung nach chemischen Gesichtspunkten durchzuführen, so kommt nur der zweite Weg infrage.

1956 hat sich unter dem Vorsitz von LOHMANN eine Kommission gebildet, die folgende 6 Hauptklassen für die Einteilung der Fermente als eventuelle Diskussionsgrundlage für eine internationale Regelung vorsieht:

1. Hydrolasen: Esterasen, Glycosidasen, C-N-Hydrolasen, C-C-Hydrolasen, C-Halogenhydrolasen, C-S-Hydrolasen, Polyphosphatasen, P-N-Hydrolasen, P-Halogen-Hydrolasen



2. Transferasen: Transmethylasen, Transformylasen, Transglycosidasen, Transadenosylasen, Transaminasen, Transphosphatasen, Transnucleotidasen, Transpyri-

- midinasen, Transoximasen, Transsulferasen, CoA-Transferasen, Glycolaldehyd-Transferasen.
3. Oxydo-Reduktasen = Dehydrogenasen: Pyridin-Proteide, Flavin-Proteide, Dehydrogenasen mit noch unbekannter Wirkungsgruppe, Cu-haltige Oxydasen, Cytochrome und Cytochromoxydasen, Hydroperoxydasen, (Katalasen und Peroxydasen).
 4. Synthesen (Lyasen): Dehydratasen, C-C-Lyasen, C-N-Lyasen, C-S-Lyasen, Carbonathydratasen.
 5. Isomerasen: Strukturisomerasen, Stereoisomerasen, Cis-trans-Isomerasen, Racemisasen, Diastereomerasen.
 6. Bifunktionelle Enzyme (zwei verschiedenartige Reaktionen, aber miteinander verknüpft): dehydrierende und phosphorylierende Fermente (Triosephosphatdehydrogenase). Dehydrierende und dekarboxylierende Enzyme: malic encymes, transphosphorylierende und dekarboxylierende Enzyme, transphosphorylierende und acetylierende Enzyme (2).

Die qualitative und quantitative Bestimmung von Enzymen im lebenden menschlichen Organismus leisten seit einiger Zeit wertvolle Hilfe zur Diagnosefindung. Erwähnt seien nur die Bestimmungen der SGOT und SGPT zur Diagnose des Herzinfarktes und von Leberaffektionen (32), der Diastase und der alkalischen und sauren Phosphatase.

Im Zentralnervensystem ist wohl die Lokalisationsdiagnose nicht schwierig, doch die Feststellung der Pathogenese und Art der Erkrankung bereitet oft erhebliche Schwierigkeiten.

Bislang gibt es nur wenige systematische Untersuchungen der Fermente des Liquors, bzw. der Zellextrakte des Zentralnervensystems. Einzelheiten werden bei der Besprechung der eigenen Ergebnisse gebracht.

Bei der Frage, ob für die differentialdiagnostische Anwendbarkeit der Enzymdiagnostik Liquor oder Zellbrei, bzw. Zellextrakt als Untersuchungsmaterial zu verwenden sei, fiel die Wahl natürlich auf Liquor, da wir häufiger und einfacher Liquor als Gewebspunktat zur klinischen Untersuchung gewinnen können.

Die meisten Stoffe, die sich in Zellen und im Serum finden, sind auch im Liquor vorhanden, allerdings in weitaus geringeren Mengen. Wir konnten also erwarten, einen Teil der Serumfermente auch im Liquor zu finden, wenn auch in geringerer Konzentration. Die quantitativen Bestimmungsmethoden haben allerdings mit der Schwierigkeit besonders niedriger Konzentrationen bei ihrer Anwendbarkeit zu rechnen.

Von der quantitativen Bestimmung folgender Fermente hofften wir, diagnostische Einblicke zu gewinnen:

1. von der quantitativen Bestimmung der Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase.

Das Zentralnervensystem ist excessiv reich an Glutaminsäure (12, 13). Da die GOT das notwendige Ferment bei der Glutaminsäurebildung aus Asparaginsäure und α -Ketoglutarinsäure ist, war mit der Möglichkeit zu rechnen, dass sich Störungen im Stoffwechsel des Zentralnervensystems bei Tumorbildung oder bei Zirkulationsschäden auf die GOT-Werte des Liquors auswirken würden - es ist ja bekannt, dass bei Zellzertrümmerung Transaminasen freigesetzt werden.

2. von der quantitativen Bestimmung der Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase.

Die Begründung für die Wahl dieses Fermentes ist die gleiche, die wir eben für die Wahl der GOT nannten. Wir erhofften ausserdem, aus der wechselnden Relation beider Fermente Aufschlüsse über die Art der Erkrankung zu bekommen, so wie es heute bei der Untersuchung dieser Fermente bei Leberaffektionen praktisch der Fall ist - die Aktivität der SGPT liegt zum Beispiel bei der Hepatitis epidemica höher als die der SGOT; umgekehrt sind die Verhältnisse beim Herzinfarkt.

3. von der quantitativen Bestimmung der Lactatdehydrogenase.

Ob eine Umsteuerung des Stoffwechsels bei Tumoren im Sinne der Warburg'schen Theorie vorhanden ist, ist fraglich. Jedenfalls wurde eine Erhöhung der LDH bei malignen Geschwülsten in den verschiedensten Körperflüssigkeiten festgestellt (34), so auch im Urin (21), in Pleuraergüssen (19, 35), im Ascites (22) und im Magensaft (23). Dies war der Grund für die Wahl der LDH zum Untersuchungsgegenstand.

EIGENE VERSUCHE

METHODIK

Wir untersuchten die Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase (GPT), die Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase (GOT) und die Milchsäuredehydrogenase (LDH)-Aktivität im Liquor cerebrospinalis bei verschiedensten zentralnervösen Erkrankungen. Es wurden verschiedene Methoden zur quantitativen Bestimmung angegeben (CAMARATA und COHEN, KREBS und CAMARATA, TONHAZY, WHITE und UMBREIT), von denen wir den von KARMEN, WROBLEWSKI und LA DUE ausgearbeiteten optischen Test benutzten (9, 14, 26, 28, 29, 30).

Grundlage ist die Einbeziehung des reduzierten Diphosphopyridinnucleotids (DPN-H) in die Fermentreaktionen. Das reduzierte Diphosphopyridinnucleotid hat bei 340 m μ einen molaren Extinktionskoeffizienten von $E = 6,22 \cdot 10^4 \text{ cm}^2 \cdot \text{Mol}^{-1}$, bei 366 m μ $3,30 \cdot 10^4 \text{ cm}^2 \cdot \text{Mol}^{-1}$. Das oxydierte Diphosphopyridinnucleotid (DPN)

zeigt zwischen 300-400 m μ keine Absorption. Der Übergang von



kann also mit dem Photometer verfolgt werden.

1. Bestimmung der Milchsäuredehydrogenase-Aktivität.

Notwendige Reagenzien: primäres Kaliumphosphat
sekundäres Kaliumphosphat
Natrium-Pyruvat
DPN - H

Prinzip: Das Enzym Lactatdehydrogenase katalysiert die wasserstoffübertragende Reaktion



deren Gleichgewicht weit auf der Seite der Milchsäure und DPN^+ liegt. Zur Messung der Aktivität der LDH verfolgt man den zeitlichen Umsatz von Brenztraubensäure und DPNH. Die zeitliche Abnahme der Absorptionsgrösse für Licht der Wellenlänge 366 m μ ist uns ein Mass für die Höhe der Aktivität der Lactatdehydrogenase.

Durchführung: Nacheinander werden in eine 10 cm-Küvette 2,85 ml einer phosphatgepufferten (pH 7,5) $3,1 \cdot 10^{-4}$ m Pyruvatlösung und 0,05 ml $8 \cdot 10^{-3}$ m ebenfalls gepufferten reduzierten Diphosphopyridinnucleotid gegeben. Das Gemisch wird im Wasserbad auf 25°C gebracht.

Zu diesem Gemisch wird 0,1 ml ebenfalls auf 25°C gebrachten frischen Liquor gegeben, mit einem ganz feinem Glasstäbchen umgerührt, sofort Stoppuhr gedrückt und dann 5 Minuten lang jede Minute die Extinktion bei 366 m μ abgelesen. Man bildet dann den Mittelwert der Extinktionsänderungen pro Minute.

<u>Beispiel:</u>	0 Min.	0,400	
			$\Delta_E = 0,002$
	1. Min.	0,398	$\Delta_E = 0,002$
	2. Min.	0,396	$\Delta_E = 0,001$
	3. Min.	0,395	$\Delta_E = 0,001$
	4. Min.	0,394	$\Delta_E = 0,001$
	5. Min.	0,393	

Es ergibt sich also ein Mittelwert von $\Delta_E = 0,0014$.

Da nach der Definition von WROBLEWSKI und LA DUE (30) eine Einheit die LDH-

Menge in 1 ml Serum ist, die bei 24 bis 27°C im 3 ml-Ansatz die DPNH-Extinktion bei 340 m μ in 1 Minute um 0,001 ändert, folgt zur Berechnung der LDH- Aktivität beim Einsatz von 0,1 ml Liquor:

$$\text{LDH-Einheiten im ml-Liquor} = \frac{\Delta_{\text{E}}^{340}}{1 \text{ Min.}} \cdot 10\,000$$

Wir messen bei 366 m μ . Nach WROBLEWSKI und LA DUE ist gemäss dem Verhältnis der Extinktionskoeffizienten von DPNH für 340 bzw. 366 m μ noch mit 1,89 zu multiplizieren, so dass nunmehr sich die LDH-Aktivität in Einheiten ergibt:

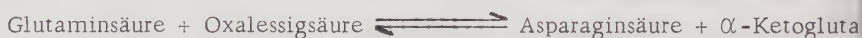
$$\text{LDH-Einheiten im ml-Liquor} = \frac{\Delta_{\text{E}}^{366}}{1 \text{ Min.}} \cdot 18\,900$$

Für unser oben angegebenes Beispiel ergäbe sich eine LDH-Aktivität von
 $0,0014 \cdot 18\,900 = 26,46$ Einheiten.

2. Bestimmung der Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase-Aktivität.

Notwendige Reagenzien: primäres Kaliumphosphat
 sekundäres Kaliumphosphat
 L-Asparaginat, Natriumsalz
 α -Ketoglutarat, Natriumsalz
 DPNH
 Malatdehydrogenase, MDH

Prinzip: Das Enzym GOT katalysiert die Reaktion



Die MDH katalysiert die Indikatorreaktion



Der DPNH-Verbrauch ist proportional der gebildeten Menge an Oxalessigsäure und damit ein Mass für die Glutaminsäure-Oxalessigsäure-Transaminase.

Durchführung: Wir pipettieren nacheinander in die Küvette

2,30 ml $4,2 \cdot 10^{-2}$ m, auf pH 7,4 gepufferte Asparginsäure,
 0,05 ml $1,2 \cdot 10^{-2}$ m gepufferte DPNH-Lösung,
 0,05 ml Malatdehydrogenase (0,5 mg Enzymprotein in ml) und
 0,5 ml Liquor

Wir mischen, bringen das Gemisch auf eine Temperatur von 25°C und geben 0,1 ml Ketoglutarat (0,2 m-Lösung des Natriumsalzes), dazu. Eine Minute nach Ketoglutaratzugabe Stoppuhr drücken und 10 Minuten lang jede 2. Minute Extinktion bei 366 m μ ablesen.

Wir bilden den Mittelwert der Extinktionsänderung pro 2 Minuten.

<u>Beispiel:</u>	0 Min.	0,400	$\Delta_E = 0,006$
	2.Min.	0,394	$\Delta_E = 0,005$
	4.Min.	0,389	$\Delta_E = 0,005$
	6.Min.	0,384	$\Delta_E = 0,006$
	8.Min.	0,378	$\Delta_E = 0,004$
	10.Min.	0,374	

Es ergibt sich also ein Mittelwert von $\Delta_E = 0,0052$.

Nach der Definition von LA DUE, WROBLEWSKI und KARMEN (31) ist eine Einheit die GOT-Menge in 1 ml Serum, die bei 23°C im 3 ml-Ansatz die DPNH-Extinktion bei 340 m μ in einer Minute um 0,001 ändert.

Darauf folgt bei Einsatz von 0,5 ml Liquor

$$\text{GOT-Einheiten in ml-Liquor} = \Delta_E^{340} \cdot 1000 \cdot 2$$

1 Min.

Für die Messung bei 366 m μ muss ich noch mit 1,89 multiplizieren (s.o.).

$$\text{GOT-Einheiten in ml-Liquor} = \Delta_E^{366} \cdot 3\,780$$

1 Min.

Für unser Beispiel ergäbe sich eine GOT-Aktivität von

$$0,0026 \cdot 3\,780 = 9,828 \text{ Einheiten.}$$

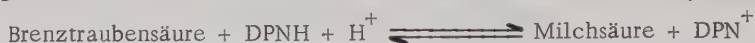
3. Bestimmung der Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase.

Notwendige Reagenzien: primäres Kaliumphosphat
 sekundäres Kaliumphosphat
 D, L-Alanin
 α -Ketoglutarat, Natriumsalz
 reduziertes Diphosphopyridinnucleotid
 Lactatdehydrogenase

Prinzip: Das Enzym Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion



Die entstehende Brenztraubensäure verbraucht in einer zweiten, durch Lactatdehydrogenase katalysierten "Indikatorreaktion" DPNH:



Die zeitliche Abnahme der Extinktion der DPNH dient als Mass der Fermentkonzentration.

Durchführung: Wir pipettieren nacheinander in die Küvette

1,82 ml $1,1 \cdot 10^{-2}$ m, auf pH = 7,4 gepufferte Alaninlösung,

0,04 ml $1,2 \cdot 10^{-2}$ m gepufferte DPNH-Lösung,

0,04 ml Lactatdehydrogenase (0,5 mg Enzym-Protein im ml) und

1,00 ml Liquor.

Wir mischen, bringen das Gemisch auf eine Temperatur von 25°C und geben 0,1 ml Ketoglutarat dazu (0,2 m-Lösung des Natriumsalzes). Wir drücken die Stoppuhr und lesen jede 2. Minute 8 Minuten lang die Extinktion ab. Den gefundenen Mittelwert Δ_E multiplizieren wir mit 1 890.

$$\text{GPT-Einheiten in ml Liquor} = \frac{\Delta_E^{366}}{1 \text{ Min.}} \cdot 1890$$

Feststellung der Schwankungsbreite der mit dieser Methode erzielten Ergebnisse:

Um die Fehlergrenze der mit dieser Methode erzielten Ergebnisse festzustellen, führten wir Reihenbestimmungen bei ein und demselben Liquor durch:

1. GOT (in Wroblewski-Einheiten):

1. Fall	7,18	7,18	7,18	6,43	9,83	9,45			
2. Fall	21,79	22,68	21,57	24,57	25,7	25,7			
3. Fall	18,9	19,7	19,6	19,1	20,4	18,9	19,1	18,9	19,1

Es ergeben sich:

	Mittelwert	mittlere einfache Abweichung
1. Fall	7,87	1,17
2. Fall	23,66	1,65
3. Fall	19,3	0,4

Nehme ich die Ergebnisse der 3 Reihenuntersuchungen zusammen, so ergibt sich für GOT-Bestimmung eine mittlere einfache Abweichung von 1,07 Einheiten.

2. LDH (in Wroblewski-Einheiten):

1. Fall:	49,1	52,9	45,4	49,1	53	41,6	41,6				
2. Fall:	64,3	68	56,7	60,5	64,3	60,5					
3. Fall:	11,3	18,9	11,3	18,9	18,9	18,9	22,7	22,7	18,9	18,9	

Es ergeben sich:

	Mittelwert	mittlere einfache Abweichung
1. Fall	47,47	4,02
2. Fall	62,37	3,15
3. Fall	18,16	2,71

Bei Zusammenfassung der Ergebnisse der 3 Reihenuntersuchungen ergibt sich für die LDH-Aktivitätsbestimmung eine mittlere einfache Abweichung von 3,29 Einheiten.

Da die Ergebnisse der GPT-Aktivitätsbestimmung meist zwischen 0,9 Einheiten und 2,6 Einheiten lagen und nur einmal einen Wert von 7,7 Einheiten erreichten, verzichteten wir auf Fehlerbreitenbestimmung.

Aus unseren sogenannten Leerversuchen ergibt sich, dass allein schon die Schwankung der Methodik beträchtlich ist. Ein Vergleich unserer Werte mit der Literatur ist vielfach unmöglich, weil von verschiedenen Untersuchern verschiedenartige Methoden angegeben wurden und die Streuung der Methodik keineswegs immer genannt wurde. Geringere Abweichungen von den Normalwerten, sogenannte Mikrobefunde, sind eben bei diesen Untersuchungen ebenso wenig anwendbar, wie bei allen anderen biologischen Untersuchungen.

Ergebnisse unserer Untersuchungen:

Wir untersuchten den Lumballiquor von 83 Patienten auf die Aktivität der GOT, GPT und LDH. Die Krankheiten dieser 83 Patienten teilten sich wie folgt auf:

Krankheitsbild	Zahl der untersuchten Patienten
Hirntumoren	12
Zirkulationsstörungen	15
Entzündungen	23
Mechan. Rückenmarksveränderungen	8
Cerebrale Krampfleiden	9
Contusio cerebri	3
Normalfälle	13

Wir untersuchten 13 Normalfälle um einen Vergleichswert zu besitzen und kamen zu folgenden Ergebnissen:

Krankheitsbild	Liquorwert	GPT	GOT	LDH
Hirnatrophie	4/3, EW 1,4 = 33,6 mg%	0,7	12,5	32,13
Sportunfall	0/3, EW 0,8 = 19,2 mg%	0,9	12,7	26,5
Tetanus	4/3, EW 1 = 24 mg%	-	15,6	37,8
Schlafmittelverg.	4/3, EW 1,5 = 36 mg%	1,8	2,5	37,8
Migräne	6/3, EW 1,4 = 33,4 mg%	0,9	9,4	18,9
Hyperthyreose	2/3, EW 1 = 24 mg%	0,9	8,3	30,5
Hyperthyreose	2/3, EW 1 = 24 mg%	0,9	9,9	18,9
Tabes dors. ausgeschlossen	4/3, EW 1,5 = 35 mg%	0,9	10,2	34,9
Adipositas	12/3, EW 0,8 = 19,2 mg%	0,9	10,8	18,9
Menière ausgeschlossen	7/3, EW 1,1 = 26,4 mg%	0,3	13,7	37,8
Nach Biergenuss	7/3, EW 0,9 = 21,6 mg%	0,9	8,9	30,24

Es ergibt sich:

	GPT	GOT	LDH
Mittelwerte	0,91	10,05	29,6
Mittlere einfache Abweichung	0,18	2,4	6,22

Berücksichtigen wir noch die Schwankungsbreite der Methodik, so kommen wir zu folgenden Normalwerten (in Wroblewski-Einheiten):

GPT	0,73 - 1,09
GOT	6,58 - 13,52
LDH	20,09 - 39,11

Nach MIYAZAKI sind die GOT-Normalwerte im Liquor $16,8 \pm 7,6$ Einheiten (17), nach KATZMANN, FISHMANN und anderen 5 bis 21 Einheiten (11) und nach LIEBERMANN und anderen $12,1 \pm 5,49$ Einheiten (15). Die letzt genannten Werte entsprechen den unseren. Bei F. WROBLEWSKI, DECKER und R. WROBLEWSKI findet sich eine Angabe über die LDH-Normalwerte im Liquor: 40 Einheiten und darunter (27). Auch dies entspricht unseren Normalwerten. Unwahrscheinlich dürfte das Ergebnis von FLEISHER und anderen sein, die GOT und LDH in praktisch gleichen Mengen im Serum und im Liquor nachwiesen (5). Für die GPT wurden keine Normalwerte in der Literatur gefunden.

TABELLARISCHE ZUSAMMENSTELLUNG

1. Hirntumoren

Named. Pat.	Liquorbefund	Diagnosestellung	Diagnose	GPT	GOT	LDH
1. B. J.	39/3, 80 % Lymphos, keine Erys, Pandy opal EW 3,0 = 72, LZ = 64 mg%	Carotisangiographie	Parietaltumor	0,9	2,65	219,2
2. K. A.	18/3, 80 % Lymphos, viele frische Erys, Pandytrübung, EW 1,8 = 43,2	Sektion	mässig gefässreiches Glioblastoma multiforme	0,9	7,5	56,7
3. N. B.	----- stark xanthochrom, 45/3, mehrere frische u. alte Erys, Pandy ++ EW 9,5 = 228, LZ = 57 mg%	Angiographie	Stammganglientumor	2,6	10,8	41,6
4. K. R.	1200/3, 80 % Lymphos, Pandy opal, EW 7,8 = 43,2 LZ = 50 mg%	Sektion	Schmetterlingstumor des Balkens: Glioblastom	1,8	32,9	876,9
5. K. A.	24/3, xanthochrom, keine Erys, Pandy +++, EW 150 = 3600	Carotisangiographie	Temporaltumor	1,9	13,7	154,98
6. K. R.	-----	Sektion	fronto-temporobasales Astrocyt. m. geringer Zellpolymorphie	1,9	10,9	170
7. H. H. P.	-----	Operation	gutartiges Kleinhirnstrocytom	3,2	3,8	9,45

Named. Pat.	Liquorbefund	Diagnosestellung	Diagnose	GPT	GOT	LDH
8. F. H.	6/3, 80 % Lymphos, EW 0,8 = 19,2	Carotisangiographie	Temporaltumor	1,8	6,05	117,8
9. L. G.	14/3, mehrere frische Erys, Pandy stark opal, EW 1,8 = 43,2 LZ = 66 mg%	Carotisangiographie und Ventrikulographie	Temporaltumor	1,9	23,66	62,37
10. H. L.	4700/3, 85 % Segm. xanthochrom, massenh. frische u. alte Erys, Pandy +++ EW 25 = 600	Operation	riesiges intracerebr. Hämangiom	2,5	31,2	113,4
11. L. A.	-----	Angiographie	Angiom d. Hirngef.	1,1	7,6	49,14
12. R. B.	6/3, EW 4,6 = 110,4	Sektion	Tempor. ausgedehnte Metastasen b. riesigem primären Narbencarcinom der Lunge	1,8	18,52	94,5

2. Zirkulationsstörungen

Name d. Pat.	Liquorbefund	Diagnosestellung	Alter d. Apoplex	GPT	GOT	LDH
1. M. P.	3/3, EW 1,2 = 28,8 Pandy (+)	Apoplexie b. essentieller Hypertonie	8 Wochen	1,2	14,6	23,6
2. Alb.	16/3, Pandy (+) EW 2,4 = 57,6, LZ = 47 mg%	cerebr. Durchblutungsstörung aufgrund eines intermit. Gefäßverschl. a. sklerot. Basis	-	0,9	20,79	71,8
3. Lu.	8/3, EW 1,0 = 24,0 Pandy Ø	Apoplexie bei Lues cerebrosignalis	frisch	0,9	13,2	69,9
4. Mü.	-----	Apoplexie bei Lues cerebrosignalis	2 Wochen	1,4	30,2	37,8

Name d. Pat.	Liquorbefund	Diagnosestellung	Alter d. Apoplex	GPT	GOT	LDH
5. Th.	----- 19/3, Pandý ø EW 1,0 = 24,0	wiederholte Apoplex	3 Wochen	0,9	17,0	52,9
6. Ker.	19/3, Pandý ø EW 1,0 = 24,0		-	0,9	11,9	79
7. Ja.	1/3, EW 1,1 = 26,4 Pandý ø	Apoplexie	4 Wochen	0,9	11,34	34,02
8. Bi.	3/3, EW 2,0 = 48 LZ = 46 mg%	Apoplexie	-	1,2	9,8	19,8
9. Fi.	xanthochrom, viele Erys u. Leucos, Pandý ++, EW 63 mg%	Apoplexie	-	0,9	6,4	136
10. Hu.	2/3, vereinz. frische Erys, Pandý opal, EW 0,9 = 21,6 LZ = 71 mg%	Carotis-internus- Verschluss mit flüchtig. Hemiparese	-	0,9	14,1	22,7
11. Ha.	23/3, mehrere frische Erys, Pandý opal, EW 1,8 = 43,2 LZ = 78 mg%	Vorderes Kavernosus- Syndrom	-	0,9	10,9	52,9
12. Ge.	4/3, EW 2,0 = 48	Schnell sich zurück- bild. Hemiparese b. chron. Zirkul. Stör.	-	-	7,6	22,7
13. Br.	-----	Arteriosklerose d. Hirngefäße	-	-	9,9	23,6
14. Si.	2/3, Pandý opal, EW 1,0 = 24 LZ = 78 mg%	Arteriosklerose, Bandscheibensch. L4-L5	-	0,9	9,45	49,1
15. Ba.	9/3, Pandý leicht opal EW 1,0 = 24 mg%	Hemiparkinson li. Allgem. Gefässprozess	-	-	15,6	34,02 ¹⁷

3. Entzündliche Veränderungen

1. Meningitiden

Name d. Pat.	Liquorbefund	Diagnose	GPT	GOT	LDH
1. Sch.	3192/3, EW 6,0 = 144, LZ = 36 mg%	Meningitis tuberculosa	0,8	5,19	128,5
2. Se.	108/3, Pandy opal, EW 2,0 = 48	Meningitis tuberculosa	0,9	12,2	56,7
3. Eck.	29/3, EW 0,9 = 19,1 Pandy leicht opal	Meningitis tuberculosa	0,9	6,4	26,4
4. Bro.	349/3, Lymphos, Pandy stark opal, EW 1,5 = 36, LZ = 66 mg%	Basalmeningit. Herd unbekannt. Genese	1,4	23,4	56,7
5. So.	151/3, Lymphos, Pandy +, EW 2,3 = 55,2	Schnell abklng. Virusmeningitis	-	7,07	22,68
6. Rei.	40/3, Pandy schwach pos. EW 1,1 = 26,4	Leichte, schnell abklin- gende Virusmeningitis	0,9	11,8	22,7

2. Poliomyelitis

1. Bi.	Pandy opal, EW 0,9 = 19,2, LZ = 62 mg%	Poliomyelitis	2,1	24,0	22,6
2. Hen.	36/3, EW 1,8 = 43,2	Poliomyelitis	4,4	18,4	50,4
3. Do.	840/3, Pandy + EW 3 = 72	Poliomyelitis	7,7	14,07	41,6
4. Lö.	1932/3, Spinnweb. Pandy leicht pos. EW 3,5 = 84, leicht xanthochrom	Poliomyelitis vom Typ I	1,4	18,4	94,5

3. Encephalitis diss. acuta

Name d. Pat.	Liquorbefund	Diagnose	GPT	GOT	LDH
1. Str.	2/3, mehrere frische Erys, Pandy opal, EW 1,0 = 24	Enceph. diss. acuta	2,5	10,8	18,9
2. Tau	27/3, Pandy opal, EW 1,2 = 28,8 LZ = 71 mg%	Enceph. diss. acuta	0,9	15,6	60,5
3. Gr.	54/3, 90 Lymphos, Pandy +, EW 2 = 48, LZ = 72 mg%	Enceph. diss. acuta	0,9	11,8	26,4
4. Pa.L.	37/3, Pandy (+) EW 1,8 = 43,2	Enceph. diss. acuta	1,2	6,04	18,9

4. Lues

1. Gr.	16/3, stark opal, EW 3 = 72	Progressive Paralyse	0,9	9,8	26,4
2. Ob.	16/3, Pandy opal, EW 1,11 = 26,4	Lues cerebrosprin. d. Hirnstammes	1,8	14,1	26,4

5. Chronische entzündliche Veränderungen

1. Fr.R.	9/3, EW 0,5 = 12,0	Schwartenbildung n. Pachymeningitis	1,13	5,3	18,9
2. Fe.	32/3, Pandyrührung EW 2,2 = 52,8, LZ = 75 mg%	Chron. Arachnitis d. hinteren Schädelgrube	0,9	12,09	9,4
3. Schö.	171/3, Kafka 1,8 = 43,2 LZ = 45 mg%	Arachnitis mit Hydro- cephalus internus	1,3	11,8	41,6
4. Gro.	1/3, Pandy leicht opal, EW 1,0 = 24 mg%	Myelitis parainfek- tiosa	0,9	11,3	19,8

Name d. Pat.	Liquorbefund	Diagnose	GPT	GOT	LDH
5. Ma.	17/3, EW 2 = 49 LZ = 78 mg%	Z. n. operiertem Hypophysentumor	0,2	10,2	23,6
6. Ba.	-----	Z. n. operiertem Osteom	1,6	10,5	18,9
7. Ge.	18/3, EW 10 = 240 Pandy +++ LZ = 46 mg%	Operierter Medullaabscess	-	9,45	56,7
4. Mechanische Rückenmarksveränderungen					
1. Ta.	5/3, Pandytörung EW 2 = 48 LZ = 61 mg%	Prolaps d. Nucleus pulposus mit intramed. Raumbeeng.	1,2	17,9	30,24
2. Fa. W.	0/3, Pandy + EW 2,8 = 67,2	Schwere Kyphoskoliose m. Cor pulmonale u. beg. Querschnitt.	0,9	12,3	56,7
3. Ra.	9/3, Pandy Spur, EW 0,8 = 19,2 LZ = 60 mg%	Cervicalsyndrom m. Begleitspondylose	-	6,99	22,68
4. Ne.	0/3, Pandy opal EW 1,0 = 24 LZ = 62 mg%	Cervicalsyndrom	-	10,8	30,24
5. Gra.	-----	Kompress.Bruch 3. u. 4. BW bei M. Paget	-	10,8	26,4
6. Ka.	15/3, EW 2,4 = 57,6 Pandy Ø	Varicosis des Rückenmarks	0,5	7,56	366
7. Ru. A.	84/3, 60 Lymphos, Pandy +++ EW 18 = 432, LZ = 65 mg%	Bandscheibenvorfall	-	9,45	642,6
8. Wi.	Kompressionsliquor	Sarcomatose mit Querschnitt	-	18,5	151,2

5. Cerebrale Krämpfe

Name d. Pat.	Liquorbefund	Diagnose	GPT	GOT	LDH
1. F.E.	21/3, ganz vereinz. frische Erys, Pandy opal, EW 1,3 = 31,2, LZ = 61 mg%	Spätepileps. nach früh-kindl. Hirntrauma	0,9	14,2	37,8
2. Go.	vereinz. frische Erys, 21/3, Pandy opal, EW 1,3 = 31,2, LZ = 61 mg%	Epilepsie	0,9	5,18	18,9
3. We.	-----	Cerebr. Krämpfe b. früh-kindl. Hirnschädigung	1,2	4,5	34
4. Rams	5/3, vereinz. frische Erys, Pandy opal, EW 1,1 = 26,4, LZ = 63 mg%	Absenzen b. frühkindl. Hirnschädigung	0,9	11,8	34,02
5. Dre.	Viele frische Erys, Pandy opal, EW 1,2 = 28,8, LZ 81 mg%	Epileptiforme Anfälle ungeklärter Genese	0,9	9,4	22,68
6. Schu.	5/3, Pandy opal, EW 1,0 = 24, LZ = 56 mg%	Epilepsie	-	10,9	18,9
7. Wa.	-----	erhöhte Krampfbereitschaft n. Geburtstrauma	-	14,3	18,9
8. Pi.	16/3, Pandy opal, EW 1,1 = 26,4, LZ 55 mg%	Genuine Epilepsie	-	18,9	30,24
9. Gö.	16/3, Pandy opal, EW 1,1 = 26,4, LZ = 55 mg%	Cerebrale Anfälle m. Turriceph. u. Deбилität	-	6,05	22,68

6. Contusio Cerebri

1. Ei.	88/3, Pandy stark verm. EW 1,9 = 45,6	Contusio cerebri mit geringer rechtss. Spastik	2,6	10,8	143
--------	---------------------------------------	--	-----	------	-----

Name d. Pat.	Liquorbefund	Diagnose	GPT	GOT	LDH
2. Em.	4/3, Pandy opal, EW 1,1 = 26, LZ = 79 mg%	Contusio cerebri nach Unfall	0,9	17,7	30,2
3. Lim.	66/3, opal, EW 1,6 = 38,4	Offene Hirnverletz. m. Hirnsubstanzverlust, Hydrocephalus	-	7,87	47,47
7. Normalfälle					
1. Wi.L.	4/3, vereinz. frische Erys, Pandy stark opal, EW 1,4 = 33,6	Hirnatrophie	0,7	12,5	32,13
2. Be.	0/3, Pandy leicht opal, EW 0,8 = 19, LZ = 70 mg%	Sportunfall ohne Folgen	0,9	12,7	26,5
3. Pi.	4/3, Pandy opal, EW 1 = 24, LZ = 71 mg%	Tetanus	-	15,6	37,8
4. Font.	4/3, EW 1,5 = 36, Pandy +	Akute Schlafmittel- vergiftung	1,8	2,5	37,8
5. Th.	6/3, EW 1,4 = 33,4	Schwere Migräne	0,9	9,4	18,9
6. Tha.	2/3, EW 1 = 24, Pandy $\emptyset$ LZ = 58 mg%	Hyperthyreose	0,9	8,3	30,5
7. Ba.	2/3, EW 1,0 = 24	Hyperthyreose	0,9	9,9	18,9
8. Mai	4/3, EW 1,5 = 35 Pandy (+)	Tabes dorsalis ausgeschlossen	-	10,2	34,0
9. Fr.M.	12/3, ganz vereinz. frische Erys, EW 0,8 = 19,2	Familiäre Adipositas	0,9	10,8	18,9
10.R.R.	7/3, Pandy opal, EW 1,1 = 26,4, LZ = 73 mg%	Morbus Menière ausgeschlossen	0,9	13,7	37,8

Name d. Pat.	Liquorbefund	Diagnose	GPT	GOT	LDH
11. Sch.	2/3, EW 1,0 = 24,0	V. a. Kraniopharyng. ausgeschlossen	0,9	8,9	30,24
12. H. P.	7/3, EW 0,9 = 21,6	Bewusstlosigkeit nach Biergenuss	-	7,06	9,45
13. Schi.	3/3, EW 0,8 = 19,2 LZ = 62, mg%	Myogelosen, rheumat. Affektion	0,9	15,5	45,3

GPT, GOT und LDH sind in Wroblewski-Einheiten und die Höhe des Eiweisspiegels in Kafka-Einheiten und mg% angegeben.

Auswertung

Wenn wir unsere Untersuchungen auswerten, kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

Krankheit	LDH norm.	LDH erh.	LDH verm.	GOT norm.	GOT erh.	GOT verm.	GPT norm.	GPT erh.	GPT verm.
Tumoren	0	11	1	6	4	2	3	8	0
Zirkulat. Störung	8	7	0	9	6	0	9	3	0
Entz. Verän- derungen	9	9	5	14	7	2	9	11	1
Mech. Rück. Markverän- derungen	4	4	0	6	2	0	-	-	-
Cerebrale Krämpfe	6	0	3	3	3	3	-	-	-
Contusio cerebri	1	2	0	2	1	0	-	-	-
Normale Fälle	8	1	4	10	2	1	9	1	0

Auf die Diskussion und endgültige Auswertung dieser zunächst tabellarisch zusammengestellten Ergebnisse werden wir später noch einmal zurückkommen.

Wir stellen zunächst einmal die LDH-Aktivität in Wroblewski-Einheiten den Eiweisswerten des Liquors in mg% gegenüber, um festzustellen, ob irgendein Zusammenhang zwischen der Höhe der Fermentaktivität und der Höhe des Eiweisspiegels festzustellen ist:

LDH	EW	LDH	EW	LDH	EW	LDH	EW
877	228	95	84	38	31	19	24
642	432	94	110	38	26	19	31
219	72	72	58	34	26	19	24
170	3600	62	43	34	26	19	19
155	43	60	29	30	48	19	43
128	144	57	48	30	24	9	53
118	20	57	36	30	24		
113	600	57	240	30	22		
		57	67	27	19		
		56	43	26	48		
		53	43	26	72		
		50	43	26	26		
		49	24	23	26		
		45	19	23	22		
		42	72	23	19		
		42	43	23	55		
				23	19		
				23	29		
				23	49		
				22	26		
				20	48		
				20	24		

Normaleiweisswerte, nach der Methode Kafka, sind 19,2-31,2 mg%.

Die tabellarische Zusammenstellung, geordnet nach Höhe der Eiweisspiegel in mg%, ergibt:

EW-Werte in mg%		LDH erhöht	LDH normal	LDH erniedrigt
über	100 mg%	7	0	0
50 mg%	- 100 mg%	5	2	1
31 mg%	- 50 mg%	8	4	1
19 mg%	- 31 mg%	4	16	4

Wenn wir auch keine direkte Proportionalität zwischen Höhe des Eiweisspiegels im Liquor und Höhe der LDH-Aktivität feststellen können, worauf schon F. WROBLEWSKI, DECKER und R. WROBLEWSKI (27) hingewiesen haben, so fiel uns doch auf, dass bei den stärkeren Eiweissvermehrungen im Liquor, also jenen über 100 mg%, ohne Ausnahme in unseren Fällen auch bemerkenswerte Steigerungen der LDH-Aktivität gemessen wurde. Erhöhte Eiweisswerte unter 100 mg% gingen in 13 Fällen mit einer erhöhten LDH-Aktivität einher, während 6 von diesen Fäl-

len mit Liquor-Eiweiss-Werten zwischen 30 und 100 mg% eine normale, 2 eine erniedrigte LDH-Aktivität aufwiesen. Von 24 Fällen mit normalen Liquor-Eiweiss-Werten wiesen 4 erhöhte, 16 normale und 4 erniedrigte LDH-Werte auf. Die Tatsache einer weitgehenden Übereinstimmung hoher LDH-Werte und hoher Gesamteiweisswerte im Liquor fordert zu einer kritischen Überlegung heraus:

Entweder ist diese Beobachtung nur Ausdruck der Tatsache, dass Permeabilitätsänderungen der Gefässmembran sowohl "gewöhnlichem Eiweiss" als auch dem spezifischen Eiweiss der LDH den Durchgang durch die Membran ermöglichten (2, 4, 8, 35), oder die LDH selbst macht einen solchen Teil der Eiweissfraktion des Liquors aus, dass ihre isolierte Vermehrung schon eine Vermehrung des Gesamtlíquor-Eiweisses mit sich bringt.

Oder der zu Grunde liegende pathologische Prozess führte sowohl zu einer Permeabilitätsänderung der Gefässe, als auch zu einem Freiwerden grösserer LDH-Mengen, etwa aus zerstörten Zellen.

In diesem Zusammenhang müssen wir auch die erhöhte LDH-Aktivität im Sperrliquor erwähnen. Von 8 untersuchten Fällen sind nur 4 verwendbar. Bei diesen 4 eindeutigen Sperrliquores erhielten wir 4 eindeutige LDH-Aktivitätserhöhungen, wobei aber diese Tatsache nichts über die Pathogenese der LDH-Erhöhung bei wesentlich erhöhtem Eiweissgehalt des Liquors aussagt.

Wir vergleichen nun die Höhe des GOT-Spiegels im Liquor (in Wroblewski-Einheiten) mit der Höhe des Eiweissspiegels im Liquor (in mg%):

	GOT	EW	GOT	EW	GOT	EW	GOT	EW
	33	228	14	43	10	48	5	144
3	31	600	14	22	10	72	5	31
	24	19	14	72	10	432	3	72
	24	43	14	26	10	24		
	23	36	14	31	10	49		
	21	58	14	26	9	29		
	19	110	13	34	9	24		
	19	24	13	19	9	240		
	18	43	13	34	9	22		
	18	84	13	19	8	43		
	18	48	12	48	8	38		
	18	26	12	26	8	38		
	18	26	12	48	7	55		
	16	29	12	53	7	19		
	16	24	12	43	6	19		
	16	24	12	67	6	19		
	16	19	12	26	6	43		
	16	24	11	3600	6	26		
			11	24				
			11	24				
			11	24				
			11	24				
			11	19				
			11	43				

Die Auswertung ergibt:

EW-Werte in mg%	GOT erhöht	GOT normal	GOT erniedrigt
über 100 mg%	3	3	1
50 mg% - 100 mg%	2	5	1
31 mg% - 50 mg%	4	13	0
19 mg% - 31 mg%	9	21	1

Zwischen LGOT-Spiegel und Eiweisswerten ergibt sich überhaupt kein Zusammenhang. Die LGOT ist wie die LDH ein Eiweisskörper, über dessen Molekulargewicht allerdings nichts bekannt ist (24). Man könnte also erwarten, dass bei Permeabilitätsänderung -siehe LDH!- auch der Eiweisskörper der LGOT im Liquor vermehrt auftritt, ebenso, wie es zur Vermehrung der übrigen Eiweisskörper im Liquor kommt. Dies war aber offenbar nicht der Fall.

Der Vollständigkeit halber vergleichen wir auch die Höhe des Eiweissspiegels in mg% mit der Höhe der Aktivität der Glutaminsäure-Brenztraubensäure-Transaminase:

GPT	EW	GPT	EW	GPT	EW
7,7	72	0,9	72	0,5	58
4,4	43	0,9	43	0,2	49
2,6	46	0,9	58		
2,5	600	0,9	24		
2,5	24	0,9	24		
2,1	19	0,9	26		
1,9	43	0,9	63		
1,9	3600	0,9	22		
1,9	43	0,9	43		
1,9	228	0,9	24		
1,8	19	0,9	48		
1,8	110	0,9	19		
1,8	26	0,9	26		
1,8	36	0,9	26		
1,4	84	0,9	48		
1,4	36	0,9	72		
1,3	43	0,9	53		
1,2	29	0,9	24		
1,2	48	0,9	67		
1,2	43	0,9	31		
1,2	48	0,9	31		
1,13	12	0,9	26		
		0,9	29		
		0,9	24		
		0,9	26		
		0,9	19		
		0,9	33		
		0,9	24		
		0,9	24		
		0,9	19		
		0,9	26		
		0,9	22		
		0,9	19		
		0,8	144		
		0,7	34		

Die Auswertung ergibt:

EW-Werte in mg%		GPT erhöht	GPT normal	GPT erniedrigt
über	100 mg%	4	1	0
50 mg%	- 100 mg%	2	6	1
31 mg%	- 50 mg%	10	6	1
19 mg%	- 31 mg%	6	22	0

Ergebnis: Wir finden auch hier keinen Zusammenhang zwischen Höhe des Eiweisspiegels und Höhe der GPT-Aktivität im Liquor.

Nachdem wir den Zusammenhang zwischen der LDH-, GOT- und GPT-Aktivität im Liquor und der Höhe des Eiweisspiegels im Liquor untersucht haben, wenden wir uns den übrigen Ergebnissen zu:

Bemerkenswert ist, dass in 11 Fällen unserer 12 untersuchten Liquores bei Patienten mit Hirntumoren eine zum Teil erheblich erhöhte LDH-Aktivitätssteigerung festzustellen ist.

In der Literatur sind widersprüchliche Ergebnisse über den LDH-Gehalt im Serum (nicht im Liquor!) bei Malignomen zu finden. So sahen GAVASTO und Mitarbeiter bei fast allen ihrer 109 untersuchten Tumorträger einen erhöhten Gehalt an LDH im Serum und LEVI bei 49 seiner 51 Krebsfälle. LÜHRS und NEGELIN konnten diese Befunde insofern nicht bestätigen, als sie bei ihren 51 Krebskranken nur in 40 % der Fälle einen über der Norm befindlichen Dehydrogenasegehalt im Serum nachweisen konnten. Es handelte sich dabei ausschliesslich um Patienten, bei denen das Carcinom zu einer starken Reduzierung des Allgemeinzustandes geführt hatte. Auch ZIMMERMANN und WEINSTEIN sahen nur bei der Hälfte von 30 Krebsfällen einen erhöhten Fermentspiegel. Aus all diesen Ansichten kann geschlossen werden, dass eine Vermehrung der LDH im Blut offenbar nur bei weit fortgeschrittenen Carcinom-Fällen anzutreffen und daher diagnostisch nicht von Bedeutung ist. Dieser Ansicht hat sich jetzt auch HILL in einer neueren Arbeit, in der der über LDH-Bestimmungen bei mehreren 100 Krebskranken und Kranken mit nichtcarcinomatösen Leiden berichtete, angeschlossen (1).

Erhöhte Werte im Liquor cerebrospinalis bei Hirntumoren fanden F. WROBLEWSKI, DECKER und R. WROBLEWSKI und zwar Werte meist von mehr als 50 Einheiten (27). R. KERR-JAKOBY und B. JAKOBY (10) stellten bei 17 Hirntumoren Durchschnittswerte von 14μ fest (1μ ist die Aktivität, die bei $340 m\mu$ eine Änderung der optischen Dichte von 0,001 pro Minute bewirkt, Normaldurchschnittswerte lagen bei ihnen bei 10μ); auch sie fanden also eine LDH-Aktivitätserhöhung bei Tumoren. Sie sahen aber auch bei 18 cerebrovasculären Läsionen (Embolien, Thrombosen, Haemorrhagien) eine signifikante Erhöhung des Enzymspiegels, und zwar sogar eine solche von 31μ im Durchschnitt.

Diesen Befund konnten wir nicht bestätigen. Wir erlebten bei 10 cerebrovasculären Läsionen nur in 5 Fällen erhöhte LDH-Werte mässigen Grades.

FLEISHER, WAKINE und andere (5) wiederum kamen bei Tumoren des Gehirns auf normale LDH-Werte im Liquor, während die Serumwerte erhöht waren. Andererseits fanden sie erhöhte LDH-Werte im Liquor bei normalen LDH-Werten im Serum bei Gehirnschädigung durch Infarkt, Trauma oder degenerative Störungen.

In diesem Zusammenhang seien nur die Untersuchungen von ROSALKI und WILKINSON erwähnt, die bei 9 Patienten mit Nierenzellnekrosen 8 mal erhöhte LDH-Werte im Urin fanden (21), und die Untersuchungen von PERRET und ENARI (19), die in 12 carcinomatösen Pleuraergüssen eine höhere LDH-Aktivität als im Serum feststellten.

FLEISHER und andere kamen bei ihren Untersuchungen in Ascites-Flüssigkeit zu dem überraschenden Ergebnis, dass die Tumor-Ascites-Flüssigkeit eine siebenfach höhere LDH-Aktivität aufwies als die Flüssigkeit des Cirrhose-Ascites, und eine $4\frac{1}{2}$ -fach höhere LDH-Aktivität als die Flüssigkeit des Stauungsascites (22).

Zusammenfassend stellen wir noch einmal heraus, dass wir bei Hirntumoren meist eine starke Erhöhung der LDH-Werte im Liquor fanden. Ob diese Erhöhung als Folge einer pathologischen Umstellung des Stoffwechsels auf anaerobe Glykolyse (im Sinne der Warburg'schen Theorie) zu deuten ist oder lediglich als Ausdruck einer gesteigerten Freisetzung von Zellfermenten infolge vermehrter Zellnekrose oder aber als Zeichen einer veränderten Permeabilität der Hirngefässe, können wir nicht entscheiden.

In 8 Fällen von 15 Zirkulationsstörungen fanden wir, wie schon erwähnt, auch eine Erhöhung der LDH-Werte, allerdings in deutlich geringerem Masse als bei den Tumorfällen. Umgekehrt waren in 6 unserer 15 Fälle mit Zirkulationsstörungen die GOT-Werte deutlich erhöht, im Gegensatz zu den Ergebnissen bei unseren Tumorfällen. Nur in 2 Fällen der Zirkulationsstörungen waren gleichzeitig GOT und LDH erhöht. Bei den Hirntumorfällen traf 4 mal eine Erhöhung der LDH mit einer Erhöhung der GOT zusammen, während 6 Fälle mit erhöhter LDH normale GOT-Werte zeigten. Es ist also auffällig, dass bei den Hirntumoren eine viel stärkere Tendenz zur LDH-Vermehrung, bei Zirkulationsstörungen eine stärkere Tendenz zur GOT-Vermehrung zu beobachten war. Die Tatsache, dass bei Hirntumoren recht hohe LDH-Werte mit normalen GOT-Werten gekoppelt waren, zwingt zu dem Schluss, dass die LDH-Erhöhung nicht nur die Folge von Gefässpermeabilitätsstörungen ist.

MIYAZAKI fand in 9 von 32 Fällen mit Gefässprozessen im Zentralnervensystem eine erhebliche GOT-Vermehrung im Liquor (17), KATZMANN und Mitarbeiter in 4 Fällen von Arachnoidealblutung und in 3 Fällen mit gefässbedingten Insulten eine Erhöhung der GOT (11). KAPLAN und Mitarbeiter (15) stellten fest, dass nach gefässbedingten cerebralen Insulten die GOT sowohl im Liquor als auch im Blut ansteigt und ihr Maximum in 3 bis 5 Tagen erreicht.

GREEN und andere (7) berichteten, dass in 53 Fällen von Hirnerweichungen 64 % eine GOT-Erhöhung aufwiesen und in 2 Fällen von Hirnblutung beide Fälle eine Erhöhung der GOT aufwiesen. Bei 14 Hirntumoren fanden sie keine Veränderung der Transaminasewerte. Sie kamen zu dem Schluss, dass dies zur Differentialdiagnose zwischen vasculären Schäden und Hirntumoren verwendet werden könnte. Es ist zu bedenken, dass es aus oder in einem Tumor des Gehirns auch einmal bluten kann - in diesen Fällen wäre die Blutung für eine mögliche GOT-Vermehrung verantwortlich. In 2 unserer Fälle mit erhöhten GOT-Werten konnten zum Teil massenhaft frische und alte Erythrocyten im Liquor nachgewiesen werden, wobei wohl der Nachweis alter Erythrocyten entscheidend ist, denn von 10 Liquores mit frischen Erythrocyten hatte nur 1 Fall wesentlich erhöhte GOT-Werte (Tumor):

frische Erys	alte Erys	GOT
++	++	31,2
+	+	32,9
++	-	7,5
++	-	10,8
+	-	23,6
+	-	-
+	-	10,8
+	-	14,2
+	-	5,18
+	-	11,8
+	-	9,4
+	-	10,9
+	-	12,5

Für aufschlussreich halten wir die Ergebnisse der Liquoruntersuchungen bei unseren 4 Poliomyelitisfällen. Die LDH-Aktivität war in 3 der Fälle und die GOT in 4 der Fälle mässig erhöht. Es sei darauf hingewiesen, dass ebenso wie bei Hirntumoren, die GPT grössere Aktivitäten erreichte. Es handelte sich um frische Fälle. Die sich anbietenden pathogenetischen Erklärungsmöglichkeiten - Zellzerstörungen, entzündliche Permeabilitätsänderungen der Gefässe, pH-Verschiebungen - scheinen uns für diese spezifische Verschiebung im Fermentspektrum nicht ohne weiteres genügend zu sein - die Relation GPT/GOT ist ja in diesen Fällen verändert.

Bevor wir uns den Ergebnissen unserer Liquoruntersuchungen bei den anderen entzündlichen Veränderungen des Gehirns zuwenden, wollen wir das Problem der Blutliquorschanke für Fermente kurz beleuchten.

Bekanntlich liegen normalerweise die Serumwerte bestimmter Stoffe höher als die Liquorwerte, ausser bei kleinen Ionen:

	Serum	Liquor cerebrospinalis
Spezif. Gewicht	1024 - 1028	1002 - 1009
Wasserstoffionen- konzentration	7,27 - 7,47	7,25 - 7,42
Anionen mg%		
Phosphor	2,4 - 4,4	1,5 - 2,1
Chloride	355 - 380	406 - 460
Kationen mg%		
Na	310 - 350	270 - 330
K	12,0 - 21,5	10,5 - 17,0
Ca total	8,2 - 11,6	5,0 - 7,0
Mg	1,6 - 2,2	1,3
Reduzier. Subst.	80 - 120	50 - 110
Milchsäure	6,1 - 16,9	9 - 15
Ascorbinsäure	0,2 - 0,7	0,3 - 2,1
Zitronensäure	1,6 - 3,2	1,7 - 3,0
Harnstoff	10,0 - 40,0	10,0 - 40,0
Harnsäure	2,9 - 6,0	2,8 - 4,5
Kreatinin	0,7 - 1,3	0,5 - 1,9

(aus BODECHTEL, Diff. neurol. Erkrankungen)

Die Permeabilität der Kapillarwände ist eine stoffspezifisch gestufte Grösse. So ist sie bekanntermassen besonders hoch bei Paralyse, weniger ausgeprägt bei Lues cerebrospinalis, sehr hoch bei Meningitis purulenta, ausgesprochen geringer bei Virusmeningitis (18).

Die Fermente verhalten sich wie die oben angegebenen Stoffe. Die Normalwerte im Serum und im Liquor unterscheiden sich:

	Serum	Liquor
GPT	5 - 35	0,5 - 1,5
GOT	10 - 40	6 - 14
LDH	200 - 500	20 - 40

Bei Vergleich der Serum- und Liquor-Werte der Fermente lässt sich eine Blutliquor-schranke fordern. LIEBERMANN und andere (15) bestätigten das Vorhandensein einer Blutliquorschranke für Transaminase. KATZMANN und andere wiesen darauf hin, dass die Transaminasewerte des Liquors unabhängig von den Serumwerten sind (11). Meningitiden erhöhen die Permeabilität der Blutliquorschranke. Wir fanden bei 6 Meningitisfällen 3 mal erhöhte LDH-Werte und einmal einen erhöhten GOT-Wert. Jene 3 Fälle, die keinen erhöhten LDH-Wert aufwiesen, boten nur geringe entzündliche Zeichen. Es handelte sich um einen Fall von abklingender Meningitis tuber-

culosa und 2 Fällen von schnell abklingender Virusmeningitis. Die erhöhten LDH-Werte bei den 3 erst genannten hochentzündlichen Meningitisfällen dürften demnach als Störung der Blutliquorschranke aufzufassen sein, wobei die GOT nicht in demselben Mass permeabel zu sein scheint wie die LDH.

Die übrigen Fälle mit entzündlichen Erkrankungen mehr chronischer Art zeigten keine erhebliche Abweichung der LDH- und Transaminase-Werte von der Norm.

Die Liquoruntersuchungen bei 9 Patienten mit cerebralen Krämpfen epileptiformer Natur ergaben in keinem Fall erhöhte LDH-Aktivität -3 Fälle zeigten mit 18,9 Einheiten sogar leicht erniedrigte Werte. Die GOT-Werte lagen auch im Bereich der Norm oder darunter. 3 Werte waren erhöht, wovon 2 wiederum mit 14,2 und 14,3 Einheiten nicht wesentlich erhöht waren, so dass wir sagen können, dass sich bei Epilepsien keine Änderungen der LDH- und GOT-Werte im Liquor ergeben; dies entspricht auch den Ergebnissen von GREEN und anderen (7), die bei 14 Epileptikern normale GOT-Werte fanden.

Bei 3 Fällen mit Hirnkontusion fanden wir 2 mal erhöhte LDH-Werte und einen erhöhten GOT-Wert. Hier dürfte die Erhöhung durch kleine Blutungen in den Liquorraum und durch Freiwerden von Zellfermenten aus untergegangenen Zellen zu erklären sein.

Bei unseren 13 Normalfällen lagen die LDH-, GOT- und GPT-Werte meist im Bereich der Norm. Lediglich in einem Fall mit "Myogelosen" unklarer Genese war die LDH mit 45,3 Einheiten -allerdings nicht wesentlich- erhöht; in 2 Fällen waren die GOT-Werte mit 15,6 und 15,5 Einheiten an der oberen Grenze des Normalen. Es handelte sich um einen Fall von Tetanus und der andere Fall war der bereits schon oben angegebene mit Myogelosen. Bei einem Fall mit akuter Schlafmittelvergiftung war die GPT mit 1,8 Einheiten erhöht, während die übrigen Fälle normale GPT-Werte aufwiesen.

ZUSAMMENFASSUNG

Wir untersuchten den Liquor cerebrospinalis von 83 Patienten auf die Aktivität der GOT, GPT und LDH. Zur Bestimmung benutzten wir den von KARMEN, WROBLEWSKI und LA DUE ausgearbeiteten optischen Test. Bei 10 Normalfällen fanden wir Normalwerte für die GPT 0,7 bis 1,1 - für GOT 6,58 bis 13,52 und für LDH 20,09 bis 39,11 Wroblewski-Einheiten.

Es ergab sich:

1. In 11 Fällen der 12 untersuchten Liquores bei Patienten mit Hirntumoren wurde eine zum Teil erhebliche LDH-Aktivitätssteigerung festgestellt, während 6 Fälle eine GOT-Aktivitätssteigerung aufwiesen.
2. Bei 15 Fällen von Zirkulationsstörungen wurden in 8 Fällen eine erhöhte LDH und in 6 Fällen eine erhöhte GOT festgestellt. GOT- und LDH-Werte alufen nicht parallel.

3. Bei 4 untersuchten frischen Poliomyelitisfällen waren in allen Fällen sowohl die GOT als auch die GPT erhöht. Die GPT erreichte höhere Aktivitäten als wir es bei sonstigen Erkrankungen feststellen konnten. Die LDH war in 3 der Fälle erhöht.
4. Die bei Meningitis gefundenen erhöhten LDH-Werte wurden als Störung der Blutliquorschranke aufgefasst. Je akuter die Störung war, desto höher waren die LDH-Werte. Entzündungen mehr chronischer Art zeigten keine erheblichen Abweichungen der Werte von der Norm.
5. Eine direkte Proportionalität zwischen Höhe des Eiweissspiegels im Liquor und der Höhe der LDH-Aktivität ist nicht festzustellen, doch wiesen erheblich erhöhte Eiweisswerte über 100 mg% in allen Fällen auch zum Teil erhebliche Steigerung der LDH-Aktivität auf. Zwischen Höhe der GOT-Aktivität und Höhe des Eiweissspiegels einerseits und der Höhe der GPT-Aktivität und Höhe des Eiweissspiegels andererseits ergibt sich kein Zusammenhang.
6. Epilepsien ergeben keine Änderung der GOT- und LDH-Werte im Liquor.
7. Für die Differentialdiagnose ergeben sich damit folgende Erleichterungen: Stark erhöhte LDH-Werte im Liquor weisen mit Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer tumorösen Erkrankung, hohe GPT-Werte auf Poliomyelitis und die Kombination von erhöhten GOT- mit erhöhten LDH-Werten auf eine Zirkulationsstörung hin.

Ich danke Herrn Professor Dr. H. LEY für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen und Abfassung der Arbeit. Ausserdem danke ich Herrn Professor Dr. Dr. G. BODECHTEL und Herrn Professor Dr. H. LEY für die Übernahme des Referates.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Abderhalten R.: Klinische Enzymologie
- 2) Ammon R. und K. Myrbäck: Fermente
- 3) Bodechtel G.: Differentialdiagnose neurolog. Krankheitsbilder (1958)
- 4) Chance B. und J. B. Neilands: J. Biol. Chem., Baltimore 199 (1952)
- 5) Fleisher G. A., G. K. Wakine, N. P. Goldstein, J. Axelsson und P. Pike:
"GOT und LDH im Serum und im Liquor von Patienten mit neurolog. Störungen", Proc. Staff. Med. Mayo Clin. 32 (1957)
- 6) Green J., D. S. O'Doherty und andere: "Liquortransaminasekonzentration bei klinisch diagnostizierten cerebralen Infarkten", New England J. Med. 256 (1957)
- 7) Green J. B., A. H. Oldewurtel, D. S. O'Doherty, F. M. Forster und L. P. Sanchez-Longo: "GOT im Liquor cerebrospinalis bei neurolog. Affektionen", Neurology Minneapolis 7, 313 (1957)
- 8) Hess B. und S. I. Walter: "Über das Protein der LDH im menschlichen Serum und Geweben" Kli. Wo. 21, 1080 (1960)
- 9) Holzer H., D. Busch und H. Kröger: Z. Physiol. Chem. 313, 184 (1958)
- 10) Jakoby R. K. und W. B. Jakoby: "LDH im Liquor bei der Differentialdiagnose zwischen cerebrovasculären Erkrankungen und Hirntumoren", J. of Neurosurg. 15 (1958)
- 11) Katzmann R., R. Fishman und E. S. Goldensohn: "GOT in der Hirnrückenmarksflüssigkeit", Neurology, Minneapolis 7 (1957)
- 12) Knauff H. G., P. Schabert und H. Zickgraf: Klin. Wo. 39, 15 (1961)
- 13) Knauff H. G. und F. Böck: J. Neurochem. 6, 171 (1961)
- 14) Kubowitz F. und P. Ott: Biochem. Z. 314, 94 (1943)
- 15) Liebermann J., O. Daiber, S. J. Dulkan, O. E. Lobstein, M. Kaplan: "GOT im Serum und Liquor von Kranken mit Hirngefäßinsulten" New England J. Med. 257 (1957)
- 16) Mathews A. P. und T. H. Glenn: J. Biol. Che., Baltimore 9, 29 (1911)
- 17) Miyazaki M.: "GOT im Liquor cerebrospinalis" J. Nerv. Dis. 126 (1958)
- 18) Müller-Seiffert: Taschenbuch der med. klin. Diagnostik (1959)

- 19) Perret L. und T.M.Enari: "Bestimmung der LDH in Pleuraergüssen" *Acta tuberc.scand.*, Suppl. 45 (1959)
- 20) Perrin J.: *J.clin.physique* 3, 102 (1907)
- 21) Rosalki S.B. und J.H.Wilkinson: "LDH im Urin bei Nierenkrankheiten", *Lancet*, 327-328 (1959 II)
- 22) Roalstad R.A., G.A.Fleisher, L.G.Bartholomew und J.C.Cain: "Der Wert der Fermentaktivitätsbestimmung bei der Untersuchung d. Ascites" *Gastroenterology* 37 (1959)
- 23) Schenker S.: "LDH im Magensaft bei der Diagnose des Magenkrebses" *Amer. J.dig.Dis. N.S.* 4 (1959)
- 24) Snell E.E. und Mitarbeiter: *Needham, Biochem.J., London* 24, 208 (1930)
- 25) Twedy E. und W.Weissel: "Über Enzymuntersuchungen im Serum und Liquor bei cerebralen Insulten" *Wien, Z.inn.Med.* 39 (1958)
- 26) Warburg O. und W.Christian: *Biochem.Zeitschrift* 287, 291 (1936)
- 27) Wroblewski F., B.Decker und R.Wroblewski: "Die klinischen Voraussetzungen der Aktivität der LDH im Liquor" *New England J.Med.* 258 (1958)
- 28) Wroblewski F., A.Karmen und J.S. La Due: "Transaminase Activity in Human Blood", *J.clin.Invest.* 34, 126 (1955)
- 29) Wroblewski F. und J.S.La Due: "Serum Glutamic Transaminase in Cardiac and Hepatic Disease", *Proc.Soc.exp.Biol. N.Y.* 91, 569 (1956)
- 30) Wroblewski F. und J.S.La Due: *Proc.Soc.exp.Biol. N.Y.* 90, 210 (1955)
- 31) Wroblewski F., J.S.La Due und A.Karmen: *Science* 120, 3117 (1954)
- 32) Wroblewski F., J.S.La Due und A.Karmen: *Science* 120, 497 (1954)
- 33) Wroblewski F.: "Zur klinischen Bedeutung der Transaminaseaktivität im Serum" *Amer.J.Med.* 27 (1959)
- 34) Wroblewski F.: "Die Bedeutung einer Veränderung der LDH von Körperflüssigkeiten für die Diagnose maligner Geschwülste" *Cancer Philad.* 12 (1959)
- 35) Zuppinger K., R.Richterich und E.Rossi: *Schweizer.Med.Wochenschr.* 30, 92 (1962)

LEBENS LAUF

Am 8.6.1937 bin ich, Hermann Braun, als 3. Kind des Schuhmachermeisters Otto Braun und dessen Ehefrau Barbara geb. Löffler in Pflaumheim/Unterfranken geboren.

Nach 4 jähriger Volksschulzeit von 1943 bis 1947 besuchte ich die Oberrealschule in Aschaffenburg und legte dort im Juni 1956 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich das Medizinstudium in München und bestand dort im Winter-Halbjahr 1958/59 die ärztliche Vorprüfung. Nach den ersten beiden klinischen Semestern in Würzburg studierte ich weiter in München und bestand die ärztliche Prüfung im Juni 1962.

